

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006 年 3 月 23 日 (23.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/030826 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/47 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 47/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 9/00 (2006.01) C07D 215/48 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/016941

(22) 国際出願日: 2005 年 9 月 14 日 (14.09.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-272625 2004 年 9 月 17 日 (17.09.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 振津 尚夫 (FURITSU, Hisao) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台 5 丁目 1 番地 3 エーザイ株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 鈴木 康之 (SUZUKI, Yasuyuki) [JP/JP]; 〒5016024 岐阜県各務原市川島竹早町 1 番地 エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目 10 番 6 号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物

(57) Abstract: A medicinal composition which comprises: a medicinal ingredient comprising, e.g., 4-(3-chloro-4-(cyclopropylamino-carbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide, a salt thereof, or a solvate of either; and (i) a compound whose 5% (w/w) aqueous solution or dispersion has a pH of 8 or higher and/or (ii) silicic acid, a salt thereof, or a solvate of either. It is a highly stable medicinal composition in which the decomposition of that compound under high-humidity high-temperature storage conditions or surface gelation of the medicinal composition has been reduced to a sufficient level.

(57) 要約: 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの溶媒和物等からなる薬効成分と、(i) 5% (W/W) 水溶液または懸濁液の pH が 8 以上となる化合物、および/または、(ii) ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、とを含有する医薬組成物は、前記化合物の加湿・加温保存条件下での分解、又は医薬組成物表面でのゲル化が十分なレベルまで低減された、安定性の高い医薬組成物である。

WO 2006/030826 A1

## 明 細 書

### 医薬組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、医薬組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 特許文献1に開示された含窒素芳香環誘導体は、インビトロにおいて、1) 血管新生因子混合液によって誘導される血管内皮細胞の浸潤的管腔形成の抑制、2) 単独の血管新生因子によって特異的に誘導される血管内皮細胞の管腔形成の抑制、3) 血管新生因子の受容体キナーゼの抑制、4) 癌細胞の増殖の抑制等の機能を有し、血管新生阻害剤等として極めて有用である。

[0003] 特許文献1：国際公開第02／32872号パンフレット

### 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明者らは、上記含窒素芳香環誘導体を製剤化する研究過程において、上記含窒素芳香環誘導体を薬効成分として含む医薬組成物が、場合により不安定化してしまうことを見出した。すなわち、特許文献1に開示された含窒素芳香環誘導体のなかで、特に、キノリン骨格が他の複素環式基とエーテル結合で結合した構造を有する含窒素芳香環誘導体が、医薬組成物としたときに、加湿・加温保存条件下で分解が生じやすいこと、更には、医薬組成物の表面でゲル化を生じやすく、加湿条件下で保存すると吸湿により薬効成分の溶出遅延を引き起こす場合があることを見出した。

[0005] そこで、本発明の目的は、含窒素芳香環誘導体を含有する医薬組成物であって、当該誘導体の加湿・加温保存条件下で分解、又は医薬組成物表面でのゲル化が十分なレベルまで低減された、安定性の高い医薬組成物を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0006] 上記目的を解決するために、本発明は以下の医薬組成物を提供する。

[0007] 下記式(1)で表される4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの

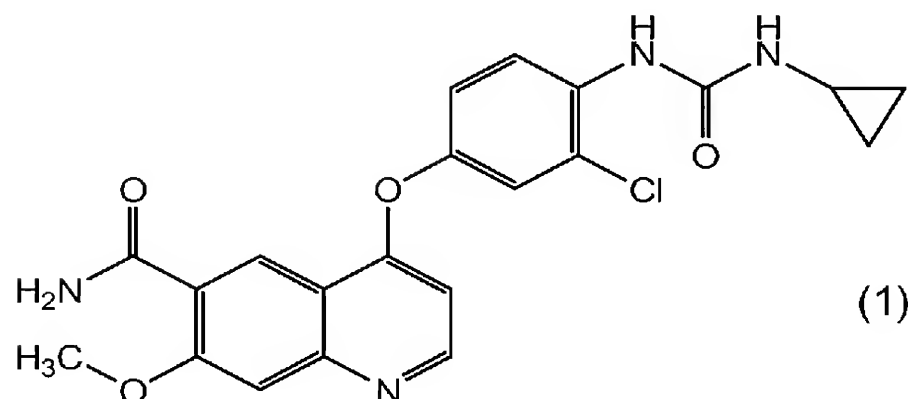
溶媒和物からなる薬効成分と、

(i) 5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物、および／または

(ii) ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物

とを含有する医薬組成物。

[化1]

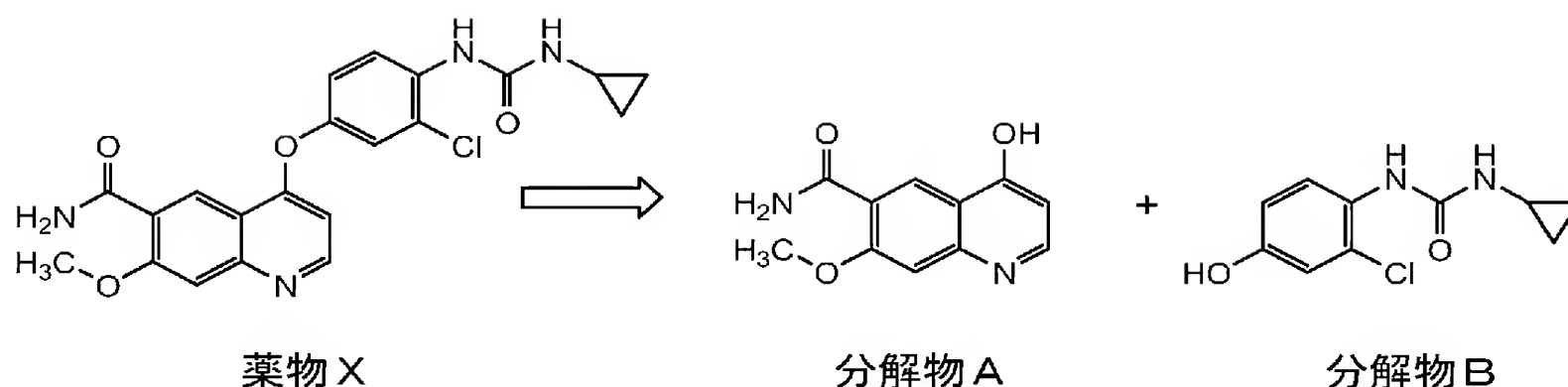


[0008] このような医薬組成物においては、薬効成分である式(1)で表される化合物の加湿・加温保存条件下で分解が十分なレベルまで低減される。また、医薬組成物の表面のゲル化が抑制され、加湿条件下で保存した場合の薬効成分の溶出遅延の問題が解消される。したがって、崩壊試験や溶出試験において、医薬組成物の表面ゲル化に基づいた試験の困難性が解消され、湿度等の影響を受けずに長期間の品質確保が可能になる。

[0009] 加湿・加温保存条件下での分解抑制は、(i) 5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物に主に起因すると考えられ、ゲル化抑制は、(ii) ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に主に起因すると考えられる。したがって、医薬組成物の使用目的にしたがって、(i) または(ii) のみを含有させたり、両方を含有させたりすることができる。

[0010] なお、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(以下、場合により「薬物X」という。)もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の、加湿・加温保存条件下における分解は以下の機構で進行しているものと考えられる(以下、場合により、キノリン骨格を有する分解物を「分解物A」、3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ基を有する分解物を「分解物B」という。 )。

[化2]



[0011] このような知見に基づいて、医薬組成物の安定性向上方法およびゲル化防止方法が提供される。すなわち、上記式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物からなる薬効成分を含有する医薬組成物の安定性向上方法であって、5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物を添加する方法、ならびに、上記式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物からなる薬効成分を含有する医薬組成物のゲル化防止方法であって、ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を添加する方法、が提供される。

[0012] 本発明において、(i) 5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物は、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび水酸化ナトリウムからなる群より選ばれる少なくとも1つが好ましく、(ii) ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、軽質無水ケイ酸、無水ケイ酸水加物、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウムおよび含水二酸化ケイ素からなる群より選ばれる少なくとも1つが好ましい。

### 発明の効果

[0013] 含窒素芳香環誘導体を含有する医薬組成物であって、当該誘導体の加湿・加温保存条件下で分解、又は医薬組成物表面でのゲル化が十分なレベルまで低減された、安定性の高い医薬組成物が提供される。

### 図面の簡単な説明

[0014] [図1] pHと分解物Aの関係を示す図である。

[図2] 実施例2の溶出試験結果を示す図である。

[図3] 実施例3の溶出試験結果を示す図である。

[図4]実施例4および比較例2の溶出試験結果を示す図である。

[図5]実施例5、実施例6および実施例7の溶出試験結果を示す図である。

[図6]様々な種類および濃度の安定化剤を添加した場合の分解物Aの生成量を示すグラフである。

### 発明を実施するための最良の形態

[0015] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。なお、本発明において、「回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) $X^\circ$ に回折ピークを有する」とは、回折角度( $2\theta$ )( $X - 0.2^\circ \sim (X + 0.2)^\circ$ )に回折ピークを有することを意味する。一般に、粉末X線回折における回折角度( $2\theta$ )は $\pm 0.2^\circ$ の範囲内で誤差が生じ得るため、回折角度の値は $\pm 0.2^\circ$ 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される必要がある。したがって、粉末X線回折における回折角度が完全に一致する結晶だけでなく、回折角度が $\pm 0.2^\circ$ の誤差範囲内で一致する結晶も本発明に含まれる。

[0016] (薬効成分)

本発明の医薬組成物は、式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を薬効成分として含む。式(1)で表される薬効成分は、以下に述べる多形結晶(A')または多形結晶(B')であってもよい。

[0017] 多形結晶(A')としては、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) $15.75^\circ$ に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(A')が採用できる。この多形結晶(A')は、粉末X線回折において、更に、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) $9.98^\circ$ および $11.01^\circ$ に回折ピークを有していてもよい。

[0018] これらの多形結晶(A')は、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有するものであるとよく、更に、波数 $1712.2 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有するとよい。

[0019] 多形結晶(B')としては、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) $21.75^\circ$ に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(B')が採用できる。この多形結晶(B')は、粉末X線回折において、更に、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )

12.43° および16.56° に回折ピークを有していてもよい。

[0020] これらの多形結晶(B')は、薬効成分が、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数 $1557.6 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有するものであるとよく、更に、波数 $1464.4 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ に吸収を有するとよい。

[0021] 式(1)で表される薬効成分は、以下に述べる塩、溶媒和物またはこれらの結晶であることが特に好ましい。

[0022] すなわち、薬効成分としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはエタンスルホン酸塩またはそれらの溶媒和物の結晶が好適である。

[0023] 特に、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩またはその溶媒和物の結晶; 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩またはその溶媒和物の結晶; 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶; 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の水和物の結晶; 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶; 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶; 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶; 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶、が好適である。

[0024] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶は、以下に述べる結晶(A

)、結晶(B)または結晶(C)であると好ましい。

[0025] すなわち、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  および  $18.37^\circ$  に回折ピークを有する結晶(A)、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $5.72^\circ$  および  $13.84^\circ$  に回折ピークを有する結晶(B)、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  および  $17.59^\circ$  に回折ピークを有する結晶(C)が好ましい。

[0026] また、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の水和物の結晶が、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $8.02^\circ$  および  $18.14^\circ$  に回折ピークを有する結晶(F)であるとよく、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶が、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.36^\circ$  および  $12.40^\circ$  に回折ピークを有する結晶(I)であるとよい。

[0027] 更には、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶は、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $15.70^\circ$  および  $17.18^\circ$  に回折ピークを有する結晶( $\alpha$ )であるとよく、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶は、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $6.48^\circ$  および  $9.58^\circ$  に回折ピークを有する結晶( $\beta$ )であるとよい。

[0028] (薬効成分の製造方法)

式(1)で表される化合物の製造方法は、国際公開 WO 02/32872号 パンフレットの記載を参照できる。多形結晶(A')および多形結晶(B')については以下のとおりである。

[0029] 多形結晶(A')は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジン、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン等)である有機溶媒に溶解さ



せ、次いで、貧溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの混液等)を急激(例えば10分以内)に混和する製造方法により得ることができる。

[0030] 多形結晶(A')はまた、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾリジン、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン等)である有機溶媒に攪拌しつつ溶解させ、次いで、析出する結晶が攪拌停止時に沈殿するように貧溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの混液等)を混和する製造方法により得ることができる。

[0031] 多形結晶(A')は更に、7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミドおよび1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアを、塩基(例えば、カリウムt-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム等)の存在下、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して良溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルイミダゾリジン、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、スルホラン等)である有機溶媒中で反応させ、次いで、貧溶媒を急激(例えば10分以内)に混和する製造方法により得ることができる。

[0032] より詳細には、例えば、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア、7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキサミド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)およびカリウムt-ブトキシド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)の混合物に1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して5~10倍容量のDMSOを室温にて加えた後、55~75℃で加熱攪拌下、20時間以上反応させる。この反応液に60~65℃で加熱攪拌下、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して15倍容量の不溶性溶媒(20~50%アセトン水又は20%~50%2-プロパノール水)を8分以



内で投入することにより、結晶を析出させることができる。なお、不溶性溶媒を投入して結晶を析出させる際には、好ましくは種結晶を加える。結晶が析出した反応液を、室温～40℃加熱下にて3時間以上攪拌し、結晶をろ取し、多形結晶(A')を得ることができる。

[0033] 多形結晶(B')は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒(例えば、DMSO、ジメチルイミダゾリジン、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン等)である有機溶媒に溶解させ、次いで、貧溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの混液等)をゆっくりと混和する(例えば1時間以上)製造方法により得ることができる。不溶性溶媒をゆっくりと混和すると結晶が析出するが、攪拌を停止すると析出した結晶は溶媒中全体に拡散した状態になる。

[0034] より詳細には、例えば、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに可溶性溶媒(DMSO又は1-メチル-2-ピロリジノン)を4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して4～5倍容量を加えた後、80℃以上で加熱攪拌下、溶解させる。この溶液に65～85℃にて加熱攪拌下、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して10～20倍容量の不溶性溶媒(酢酸イソプロピル、酢酸エチル、メタノール又はイソプロパノール)を30分以上かけて投入することにより、結晶を析出させることができる。なお、不溶性溶媒を投入して結晶を析出させる際には、好ましくは種結晶を加える。結晶が析出した反応液を、70℃以上にて加熱下30分以上攪拌し、さらに室温にて攪拌した後、結晶をろ取し、多形結晶(B')を得ることができる。

[0035] 多形結晶(B')はまた、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを良溶媒(例えば、DMSO、ジメチルイミダゾリジン、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、

N, N-ジメチルアセトアミド、酢酸、スルホラン等)である有機溶媒に攪拌しつつ溶解させ、次いで、析出する結晶が攪拌停止時に溶媒全体に拡散するように貧溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの混液等)を混和する製造方法により得ることができる。

[0036] 多形結晶(B')は更に、7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミドおよび1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアを、塩基(例えば、カリウムt-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム等)の存在下、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに対して良溶媒(例えば、DMSO、ジメチルイミダゾリジノン、1-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、スルホラン等)である有機溶媒中で反応させ、次いで、貧溶媒(例えば、水、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はこれらの混液等)をゆっくりと(例えば30分以上)混和する製造方法により得ることができる。

[0037] より詳細には、例えば、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア、7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)およびカリウムt-ブトキシド(1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して1当量以上)の混合物に1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して5~10倍容量のDMSOを室温にて加えた後、55~75℃で加熱攪拌下、20時間以上反応させる。この反応液に60~65℃で加熱攪拌下、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアに対して15倍容量の不溶性溶媒(33%アセトン水)を2時間以上かけて投入することにより、結晶を析出させることができる。結晶が析出した反応液を、40℃加熱下にて3時間以上攪拌し、結晶をろ取し、多形結晶(B')を得ることができる。

[0038] 多形結晶(B')は、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $15.75^\circ$  に回折ピークを有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフ

エノキシ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(A')を、前記多形結晶に対する良溶媒である有機溶媒と前記多形結晶に対する貧溶媒との混液中で、懸濁状態で加熱する製造方法によっても得ることができ、この場合における多形結晶(A')は、粉末X線回折において、更に、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.98^\circ$  および  $11.01^\circ$  に回折ピークを有する多形結晶であることが好ましい。

[0039] 多形結晶(B')はまた、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数  $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$  に吸収を有する、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの多形結晶(A')を、前記多形結晶に対する良溶媒である有機溶媒と前記多形結晶に対する貧溶媒との混液中で、懸濁状態で加熱する製造方法により得ることができ、この場合における多形結晶(A')は、臭化カリウム中の赤外吸収スペクトルにおいて、波数  $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$  に吸収を有する(更には、波数  $1712.2 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$  に吸収を有する)多形結晶であることが好ましい。

[0040] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドについての、塩酸塩または臭化水素酸塩の結晶、p-トルエンスルホン酸塩または硫酸塩の結晶、結晶(A)、結晶(B)、結晶(C)、メタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶、結晶(F)、結晶(I)、結晶( $\alpha$ )、結晶( $\beta$ )およびエタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶は、以下の方法により製造することができる。

[0041] 塩酸塩または臭化水素酸塩の結晶は、カルボキサミドおよび溶媒を混合し、カルボキサミドを溶解させた後、塩酸または臭化水素酸を加えることで得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミドおよび溶媒を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、塩酸または臭化水素酸を加え、この溶液を室温まで徐冷することで、塩酸塩または臭化水素酸塩の結晶を製造することができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類を用いることができ、好ましくはエタノールである。また、場合によりアルコール類に水を添加して用いてもよい。溶媒量は特に制限されないが、好ましくは基質の10~30倍量、より好ましくは20倍量用いる。塩酸または臭化水素酸の量は、基質に対して1.0当量~1.5

当量用いることができ、好ましくは1.1当量用いる。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは60℃～還流温度であり、より好ましくは還流温度である。加熱温度から室温までの徐冷は、10分～24時間で行うことができる。

[0042] p-トルエンスルホン酸塩または硫酸塩の結晶は、カルボキサミド、溶媒およびp-トルエンスルホン酸または硫酸を混合し、カルボキサミドを溶解させることで得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、溶媒およびp-トルエンスルホン酸または硫酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、この溶液を室温まで徐冷することで、p-トルエンスルホン酸塩または硫酸塩の結晶を製造することができる。溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等を用いることができ、好ましくはジメチルスルホキシドである。溶媒量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～30倍量、より好ましくは20倍量用いる。p-トルエンスルホン酸または硫酸の量は、基質に対して1.0当量～1.5当量用いることができ、好ましくは1.2当量用いる。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは60℃～還流温度であり、より好ましくは70℃～100℃であり、さらに好ましくは80℃である。加熱温度から室温までの徐冷は、10分～24時間で行うことができる。

[0043] 結晶(A)については、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、溶媒およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、溶媒およびメタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、この溶液を室温まで徐冷することで、メタンスルホン酸塩の結晶(A)を製造することができる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等を用いることができ、好ましくはメタノールである。溶媒量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～30倍量、より好ましくは20倍量用いる。メタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～1.5当量用いることができ、好ましくは1.2当量用いる。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは60℃～還流温度であり、より好ましくは70℃～80℃である。加熱温度から室温までの徐冷は、1時間～24時間で行うことができ、好ましくは3時間から12時間である。

[0044] 結晶(A)はまた、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒を加え、この溶液を室温まで徐冷することで、メタンスルホン酸塩の結晶(A)を製造することができる。なお、貧溶媒とともにメタンスルホン酸塩の結晶(A)の種結晶を添加するのが好ましい。酢酸の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。メタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～2.5当量用いることができ、好ましくは1.4当量～2.2当量用いる。貧溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等を用いることができ、好ましくはエタノールである。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～30倍量、より好ましくは20倍量用いる。また、貧溶媒は一度に、または2～4回に分けて加えることもでき、好ましくは2回に分けて加える。この場合、初回に加える溶媒量および2回目に加える溶媒量の容積比としては、1:1～3:1であり、好ましくは3:2である。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは50℃～還流温度であり、より好ましくは50℃である。加熱温度から室温までの徐冷は、10分～6時間で行うことができ、好ましくは1時間から2時間である。

[0045] 結晶(B)は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶(I)を乾燥させて(例えば通風乾燥させて)、酢酸を除去する製造方法により得ることができる。

[0046] 結晶(C)は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶を加熱する製造方法(好ましくは室温まで徐冷)により得ることができる。本製法は、溶媒存在下または非存在下で実施することができる。溶媒を用いる場合、該溶媒としては、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸n-ブチル等を用いることができ、好ましくは酢酸n-ブチルである。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは70℃～還流温度であり、より好ましくは還流温度である。

[0047] 結晶(C)はまた、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶(I)および溶媒を混合する製造方法により得ることができる。ここで、溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類を用いることができ、好ましくはエタノールである。攪拌温度は特に制限されないが、好ましくは20℃～60℃であり、より好ましくは40℃である。

[0048] 結晶(C)は更に、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒として2-プロパノールを加え、この溶液を15℃付近まで徐冷することで、メタンスルホン酸塩の結晶(C)を製造することができる。なお、貧溶媒とともにメタンスルホン酸塩の結晶(C)の種結晶を添加し、さらに析出速度を速めるため、酢酸イソプロピルを添加するのが好ましい。酢酸の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～10倍量、より好ましくは7～8倍量用いる。メタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～1.5当量用いることができ、好ましくは1.2当量用いる。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の2～10倍量、より好ましくは4～5倍量用いる。酢酸イソプロピルを添加する場合、その量は特に限定されないが、好ましくは基質の2～10倍量、より好ましくは5倍量用いる。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは40℃である。加熱温度から15℃付近までの徐冷は、10分～6時間で行うことができ、好ましくは1時間から2時間である。

[0049] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法としてはまた、カルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、室温(または30℃付近)でカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒として2-プロパノールを加え、この溶液を15℃付近まで徐冷し、析出した結晶を濾取し、さらに該結晶および溶媒を混合し、攪拌することで、メタンスルホン酸塩の結晶(C)を製造する方法がある。なお、貧溶媒とともにメタンスルホン酸塩の結晶(C)の種結晶を添加するのが好まし



い。酢酸の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。メタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～2.5当量用いることができ、好ましくは1.8当量～2.2当量用いる。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～30倍量、より好ましくは20倍量用いる。室温(または30℃付近)から15℃付近までの徐冷は、10分～4時間で行うことができ、好ましくは30分から2時間である。濾取した結晶と混合する溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類を用いることができ、好ましくはエタノールである。

[0050] 結晶(C)の製造方法としてはまた、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶(B)を加湿する製造方法も挙げられる。

[0051] メタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶は、カルボキサミド、ジメチルスルホキシドおよびメタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒を加え、この溶液を15℃付近まで冷却することで得ることができる。なお、貧溶媒とともにメタンスルホン酸塩の結晶(A)の種結晶を添加するのが好ましい。ジメチルスルホキシドの量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは8～10倍量用いる。メタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～4.0当量用いることができ、好ましくは1.2当量～3.5当量用いる。貧溶媒としては、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピル、1-プロパノール、2-プロパノール等を用いることができ、好ましくは酢酸エチル、2-プロパノールである。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～30倍量、より好ましくは20倍量用いる。また、貧溶媒は一度に、または2～4回に分けて加えることもでき、好ましくは2回に分けて加える。この場合、初回に加える溶媒量および2回目に加える溶媒量の容積比としては、1:1～1:5であり、好ましくは1:4である。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは50℃～100℃であり、より好ましくは60℃～80℃である。加熱温度から15℃付近までの冷却は、10分～6時間で行うことができ、好ましくは1時間から2時間である。

[0052] 結晶(F)については、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸



を混合し、溶解させる製造方法により得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒を加え、この溶液を室温まで徐冷することで、メタンスルホン酸塩の水和物の結晶(F)を製造することができる。なお、貧溶媒とともにメタンスルホン酸塩の結晶(A)の種結晶を添加するのが好ましい。酢酸の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。メタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～2.0当量用いることができ、好ましくは1.3当量～1.6当量用いる。貧溶媒としては、例えば酢酸エチル、酢酸イソプロピルを用いることができ、好ましくは酢酸エチルである。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～30倍量、より好ましくは20倍量用いる。また、貧溶媒は一度に、または2～4回に分けて加えることもでき、好ましくは2回に分けて加える。この場合、初回に加える溶媒量および2回目に加える溶媒量の容積比としては、1:1～1:5であり、好ましくは1:3である。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは40℃～60℃であり、より好ましくは50℃である。加熱温度から室温までの徐冷は、10分～6時間で行うことができ、好ましくは2時間から4時間である。

[0053] 結晶(I)は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒を加え、この溶液を室温まで徐冷することで、メタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶(I)を製造することができる。なお、貧溶媒とともにメタンスルホン酸塩の結晶(C)の種結晶を添加し、さらに析出速度を速めるため、酢酸イソプロピルを添加するのが好ましい。酢酸の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～10倍量、より好ましくは7～8倍量用いる。メタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～1.5当量用いることができ、好ましくは1.2当量用いる。貧溶媒としては、例えば1-プロパノール、1-ブタノール、tert-ブタノール等を用いることができ、好ましくは1-プロパノールである。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは8～10倍量用いる。また、貧溶媒は一度に、または2～4回に分けて加える

こともでき、好ましくは2回に分けて加える。この場合、初回に加える溶媒量および2回目に加える溶媒量の容積比としては、1:1～1:5であり、好ましくは1:3.5である。酢酸イソプロピルを添加する場合、その量は特に限定されないが、好ましくは基質の2～10倍量、より好ましくは5倍量用いる。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは40℃である。加熱温度から室温までの徐冷は、10分～6時間で行うことができ、好ましくは1時間から2時間である。

[0054] 結晶( $\alpha$ )は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、溶媒およびエタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、溶媒およびエタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒を加え、この溶液を室温まで徐冷することで、エタンスルホン酸塩の結晶( $\alpha$ )を製造することができる。溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド等を用いることができる。溶媒量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。エタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～1.5当量用いることができ、好ましくは1.2当量用いる。貧溶媒としては、例えば酢酸エチル等を用いることができる。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは50℃～70℃であり、より好ましくは60℃である。加熱温度から室温までの徐冷は、10分～24時間で行うことができ、好ましくは1時間から2時間である。

[0055] 結晶( $\beta$ )は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのエタンスルホン酸塩の結晶( $\alpha$ )および溶媒を混合する製造方法により得ることができる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等を用いることができ、好ましくはエタノールである。溶媒量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。水の量は特に制限されないが、好ましくはエタノールの1/10～1/2、より好ましくは1/6用いる。

[0056] 結晶( $\beta$ )はまた、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびエタンスルホン酸を混

合し、溶解させる製造方法により得ることができる。より詳細には、例えば、カルボキサミド、酢酸およびエタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒および水を加え、この溶液を0℃まで冷却することで、エタンスルホン酸塩の水和物の結晶(β)を製造することができる。なお、貧溶媒とともにエタンスルホン酸塩の結晶(β)の種結晶を添加するのが好ましい。酢酸の量は特に制限されないが、好ましくは基質の2.5～10倍量、より好ましくは5倍量用いる。エタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～1.5当量用いることができ、好ましくは1.2当量用いる。貧溶媒としては、例えばエタノール、2-プロパノール等を用いることができ、好ましくは2-プロパノールである。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の10～40倍量、より好ましくは30倍量用いる。また、貧溶媒は一度に、または2～4回に分けて加えることもでき、好ましくは2回に分けて加える。この場合、初回に加える溶媒量および2回目に加える溶媒量の容積比としては、1:1～1:5であり、好ましくは1:1.5～1:2である。水の量は特に制限されないが、好ましくは貧溶媒の1/10～1/30、より好ましくは1/20用いる。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは50℃～70℃であり、より好ましくは60℃である。加熱温度から0℃までの冷却は、10分～6時間で行うことができ、好ましくは2時間から4時間である。

- [0057] エタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶は、カルボキサミド、ジメチルスルホキシドおよびエタンスルホン酸を混合し、加熱してカルボキサミドを溶解させた後、貧溶媒を加え、この溶液を0℃まで冷却することで得ることができる。なお、貧溶媒とともにエタンスルホン酸塩の結晶(β)の種結晶を添加するのが好ましい。ジメチルスルホキシドの量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。エタンスルホン酸の量は、基質に対して1.0当量～1.5当量用いることができ、好ましくは1.2当量用いる。貧溶媒としては、例えば酢酸エチル等を用いることができる。貧溶媒の量は特に制限されないが、好ましくは基質の5～20倍量、より好ましくは10倍量用いる。また、貧溶媒は一度に、または2～4回に分けて加えることもでき、好ましくは2回に分けて加える。この場合、初回に加える溶媒量および2回目に加える溶媒量の容積比としては、1:1～3:1であり、好ましくは3:2である。加熱温度は特に制限されないが、好ましくは50℃～70℃であり、より好ましくは

60℃である。加熱温度から0℃までの冷却は、10分～6時間で行うことができ、好ましくは1時間から2時間である。

[0058] (医薬組成物)

本発明の医薬組成物は、上述した式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物からなる薬効成分の他に、

(i) 5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物、および／または

(ii) ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物

を含有するものである。

[0059] なお、5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物は、薬効成分の加湿・加温保存条件下での分解抑制に寄与することから、以下「安定化剤」と呼ぶ。また、ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は医薬組成物のゲル化抑制に寄与することから、以下「ゲル化防止剤」と呼ぶ。

[0060] 安定化剤としては、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウムが好ましい。中でも、重量増加および着色の観点から、酸化マグネシウムおよび酸化カルシウムが特に好ましい。安定化剤の含有量は、医薬組成物100質量部に対して、0.5～15質量部が好ましく、1～10質量部がより好ましく、1～5質量部が特に好ましい。

[0061] ゲル化防止剤としては、軽質無水ケイ酸、無水ケイ酸水加物、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、含水二酸化ケイ素が好ましい。中でも、軽質無水ケイ酸、無水ケイ酸水加物およびケイ酸カルシウムがより好ましく、軽質無水ケイ酸および無水ケイ酸水加物が特に好ましい。ゲル化防止剤の含有量は、医薬組成物100質量部に対して、4～20質量部が好ましく、8～20質量部がより好ましい。

[0062] 本発明の医薬組成物には、式(1)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物からなる薬効成分、安定化剤、ゲル化防止剤の他に、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤

、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤等の添加剤を添加することができる。

[0063] 賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

[0064] 結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等を挙げることができる。

[0065] 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、ポリエチレングリコール、コロイドシリカ等を挙げることができる。

[0066] 崩壊剤としては、例えば、結晶セルロース、寒天、ゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースナトリウム、クロスポビドン、低置換度カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファー化デンプン等を挙げることができる。崩壊剤の含有量は、医薬組成物100質量部に対して、0.1～30質量部が好ましく、1～20質量部がより好ましい。

[0067] 崩壊剤としては、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、部分アルファー化デンプンが好ましく、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、部分アルファー化デンプンがより好ましく、クロスカルメロースナトリウムが特に好ましい。

[0068] 着色剤としては、例えば、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルミン、カラメル、 $\beta$ -

カロチン、酸化チタン、タルク、リン酸リボフラビンナトリウム、黄色アルミニウムレーキ等、医薬品に添加することが許可されているものを挙げることができる。

[0069] 矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等を挙げることができる。

[0070] 乳化剤または界面活性剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、モノステアリン酸グリセリン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を挙げることができる。

[0071] 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、安息香酸ベンジル、エタノール、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド等を挙げることができる。

[0072] 懸濁化剤としては、前記界面活性剤のほか、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子を挙げることができる。

[0073] 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール等を挙げることができる。

[0074] 緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液を挙げることができる。

[0075] 防腐剤としては、例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等を挙げることができる。

[0076] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等を挙げることができる。

[0077] また、医薬組成物は、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤のような経口剤；坐剤、軟膏剤、眼軟膏剤、テープ剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤のような外用剤または注射剤にすることができる。経口剤は、上記添加剤を適宜組み合わせる製剤化する。なお、必要に応じてこれらの表面をコーティングしてもよい。

[0078] 外用剤は、上記添加剤のうち、特に賦形剤、結合剤、矯味矯臭剤、乳化剤、界面



活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。注射剤は、上記添加剤のうち、特に乳化剤、界面活性剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、吸収促進剤を適宜組み合わせて製剤化する。

[0079] 本発明の医薬組成物の製造方法としては、公知の製造方法が適用でき、例えば錠剤を製造する場合は、前混合ステップ、造粒ステップ、乾燥ステップ、整粒ステップ、本混合ステップ、打錠ステップ、コーティングステップおよび選別ステップをこの順に備える製造方法が適用できる。造粒は湿式(非水系が好ましい)で行っても、乾式で行ってもよい。

[0080] 前混合ステップにおいては、例えば20Lスーパーミキサーを用いて賦形剤および結合剤を混合し、これに対して、造粒ステップで、薬効成分およびエタノール等の有機溶媒を添加して、例えば20Lスーパーミキサーで造粒し、棚式乾燥機などを用いて乾燥ステップを実施する。その後、パワーミル等を用いて整粒ステップを行い、崩壊剤および滑沢剤を添加して10/20Lタンブラーミキサー等で本混合ステップを実施する。次に、打錠機を使って打錠ステップを行い、最後に選別ステップを実施して、医薬組成物(錠剤)を得る。

[0081] なお、前混合ステップにおいて賦形剤および結合剤を混合する前に、予め薬効成分とゲル化防止剤とを混合しておく前混合ステップを実施してもよく、この場合、造粒ステップではエタノール等の有機溶媒を加えるのみでよい。また、コーティングステップと選別ステップの間に、5Lタンブラーミキサー等を用いた混合ステップを実施してもよい。

[0082] 本発明の医薬組成物の使用量は症状、年齢、投与形態により異なるが、薬効成分として、通常成人に、100  $\mu$ g乃至10gを1日に1回投与または数回に分けて使用する。

[0083] 本発明の医薬組成物は、血管新生阻害剤として極めて有用であり、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防または治療剤、血管新生阻害剤、抗腫瘍剤、血管腫治療剤、癌転移抑制剤、網膜血管新生症治療剤、糖尿病性網膜症治療剤、炎症性疾患治療剤、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾癬または遅延性過敏反応か



らなる炎症性疾患治療剤、アテローム性動脈硬化症治療剤として有用である。

[0084] なお、本発明の医薬組成物を抗腫瘍剤として用いる場合、腫瘍として、例えば膀胱癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、血液癌または卵巣癌が挙げられ、特に胃癌、大腸癌、前立腺癌または腎癌が好ましい。

[0085] また、本発明の医薬組成物は、強いc-Kitキナーゼ阻害活性を示し、c-Kitキナーゼの活性化により悪性化した癌(急性骨髄性白血病、肥満細胞性白血病、小細胞肺癌、GIST、睾丸腫瘍、卵巣癌、乳癌、脳腫瘍、神経芽細胞腫または大腸癌)に対する抗癌剤として有用である。さらに、本発明の医薬組成物は、c-Kitキナーゼが原因と考えられるMastcytosis、アレルギー、喘息などの疾患に対する治療剤としても有効である。

## 実施例

[0086] 以下、実施例および比較例に基づき本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

[0087] [薬物(薬効成分)の製造]

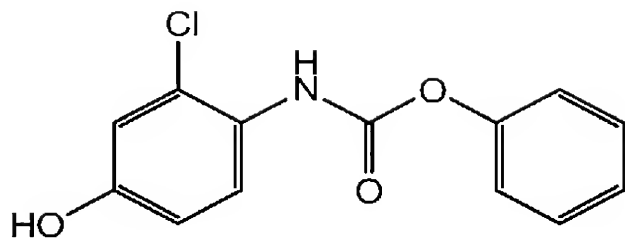
(製造例1) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造(1)

国際公開第02/32872号パンフレットに記載の、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(17.5 g、37.7mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(350mL)に溶解し、窒素雰囲気下にて反応液にシクロプロピルアミン(6.53mL、94.25mmol)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水(1.75L)に加え、攪拌した。析出した粗結晶を濾取して、水洗後、70℃で50分間乾燥した。得られた粗結晶にエタノール(300mL)を加え、約30分間加熱還流して溶解させ、その後、攪拌下にて一晩かけて室温まで徐冷した。析出した結晶を濾取した後、吸引乾燥し、さらに70℃で8時間乾燥して、標記結晶(12.91g、80.2%)を得た。

[0088] (製造例2) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造(2)

(1)フェニル N-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)カーバメートの製造

[化3]

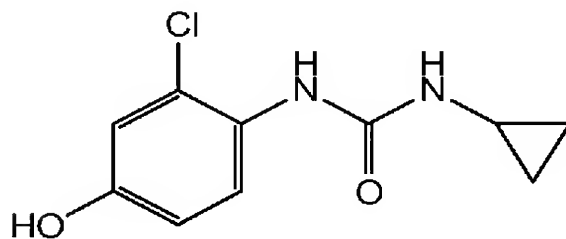


4-アミノ-3-クロロフェノール(23.7g)をN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)に懸濁し、氷冷下ピリジン(23.4mL)を加えた後、20℃以下でクロロギ酸フェニル(23.2mL)を滴下した。室温にて30分間攪拌の後、水(400mL)、酢酸エチル(300mL)、6N-HCl(48mL)を加え攪拌の後、有機層を分離した。有機層を10%食塩水(200mL)で2回洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより標記化合物46gを固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.12 (1h, br s), 6.75 (1H, dd,  $J=9.2, 2.8$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.18–7.28 (4H, m), 7.37–7.43 (2H, m), 7.94 (1H, br s)

[0089] (2) 1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレアの製造

[化4]



フェニル N-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)カーバメートを、N, N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、氷冷下シクロプロピルアミン(22.7mL)を加え、室温にて終夜攪拌した。水(400mL)、酢酸エチル(300mL)、6N-HCl(55mL)を加えて攪拌の後、有機層を分離した。有機層を10%食塩水(200mL)で2回洗浄の後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られるプリズム晶をヘプタンで洗浄濾過し、標記化合物22.8gを得た。(4-アミノ-3-クロロフェノールからの収率77%)

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.72–0.77 (2H, m), 0.87–0.95 (2H, m), 2.60–2.65 (1H, m), 4.89 (1H, br s), 5.60 (1H, br s), 6.71 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.24–7.30 (1H, br s), 7.90 (1H, d,  $J=8.8$  Hz)

[0090] (3) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メ

### トキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造

ジメチルスルホキシド(20mL)に、7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(0.983g)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア(1.13g)および炭酸セシウム(2.71g)を加え、70℃にて23時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水(50mL)を加え、生じた結晶を濾取することで標記化合物1.56gを得た。(収率88%)

### [0091] (製造例3) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製造(3)

窒素雰囲気下、反応容器に7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(5.00kg、21.13mol)、ジメチルスルホキシド(55.05kg)、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-シクロプロピルウレア(5.75kg、25.35mol)およびカリウムt-ブトキシド(2.85kg、25.35mol)を順次投入した。その後、20℃で30分攪拌し、その後、2.5時間かけて温度を65℃まで上昇させた。同温度で19時間攪拌した後、33%(v/v)アセトン水(5.0L)および水(10.0L)を3.5時間かけて滴下した。滴下終了後、60℃で2時間攪拌し、33%(v/v)アセトン水(20.0L)および水(40.0L)を55℃以上で1時間かけて滴下した。40℃で16時間攪拌した後、析出した結晶を窒素圧式ろ過器を用いてろ取し、33%(v/v)アセトン水(33.3L)、水(66.7L)およびアセトン(50.0L)で順次結晶を洗浄した。得られた結晶をコニカル式減圧乾燥機を用いて、60℃で22時間乾燥し、標記化合物7.78kgを得た。(収率96.3%)

[0092] なお、上記製造例1～3で得られた4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの<sup>1</sup>H-NMRの化学シフト値は、いずれも国際公開第02/32872号パンフレットに記載の、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの<sup>1</sup>H-NMRの化学シフト値と一致した。

### [0093] [薬物の安定性の評価]

上記「薬物(薬効成分)の製造」で合成した4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(薬物X)のメタンスルホン酸塩の結晶(C)(以下「薬物Y」という。)を、以下の表1に示す10種の

化合物(5%(W/W)水溶液または懸濁液を作製したときのpHが異なる。各pHを表中に示す。)と共存させ、薬物Yの安定性を評価した。

[0094] [表1]

|   | 5%(W/W)水溶液<br>または懸濁液のpH |
|---|-------------------------|
| 酸化マグネシウム(MgO、富田製薬株式会社)                                  | 10.63                   |
| 炭酸ナトリウム(Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 、和光純薬株式会社)      | 11.45                   |
| リン酸水素二ナトリウム(Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 、関東化学株式会社) | 9.26                    |
| クエン酸ナトリウム(Sodium citrate、小堺製薬株式会社)                      | 8.22                    |
| リン酸水素二カリウム(K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 、和光純薬株式会社)   | 9.11                    |
| 酢酸ナトリウム(Sodium acetate、和光純薬株式会社)                        | 8.46                    |
| 炭酸水素ナトリウム(NaHCO <sub>3</sub> 、和光純薬株式会社)                 | 8.15                    |
| 水酸化ナトリウム(NaOH、和光純薬株式会社)                                 | 13.56                   |
| グリシン(Glycine、味の素株式会社)                                   | 6.17                    |
| δ-グルコノラクトン(δ-Gluconolactone、関東化学株式会社)                   | 2.40                    |

[0095] 無水リン酸水素カルシウム(賦形剤、協和化学工業株式会社)／クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.)／ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)／薬物Yを10／2.3／3／0.19(W/W/W/W)の割合で混合し、この混合物に水を加え、錠剤粉碎機を用いて攪拌湿式造粒して、60℃にて5時間乾燥させ、造粒物を得た。

[0096] これに安定化剤として酸化マグネシウム(MgO)、炭酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)、リン酸水素二ナトリウム(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)、クエン酸ナトリウム(Sodium citrate)、リン酸水素二カリウム(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)、酢酸ナトリウム(Sodium acetate)、炭酸水素ナトリウム(NaHCO<sub>3</sub>)、水酸化ナトリウム(NaOH)、グリシン(Glycine)およびδ-グルコノラクトン(δ-Gluconolactone)をそれぞれ約50mgずつ秤とり、乳鉢で粉碎したものと、調製した造粒物約500mgを乳鉢で練合し、水50Lを加え、さらに混合した。

[0097] 調製した混合物をPPチューブ2本に約100mgずつ小分けし、60℃／openおよび60℃／75%相対湿度／openの条件下で1週間虐待した(以下、相対湿度を「RH」と記載する。また、「open」はチューブを開放状態で加熱・加湿したことを意味する。)。虐待した混合物に抽出液を8mL加え、超音波で処理し、その懸濁液を遠心分離して得られた上清を試料溶液とし、HPLCで分析した。その結果を表2に示す。なお、

安定化剤を加えない場合の結果も表2に示した。

[0098] [表2]

| Additive                         | 60°C/open, 1 week |           | 60°C/75%RH/open, 1 week |           |
|----------------------------------|-------------------|-----------|-------------------------|-----------|
|                                  | HPLC purity (%)   | 分解物 A (%) | HPLC purity (%)         | 分解物 A (%) |
| No additive                      | 97.0              | 0.40      | 95.6                    | 1.63      |
| MgO                              | 97.4              | 0.08      | 97.2                    | 0.06      |
| Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 97.6              | 0.06      | 97.3                    | 0.12      |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | 97.5              | 0.06      | 97.5                    | 0.08      |
| δ-Gluconolactone                 | 97.9              | 0.10      | 95.6                    | 1.88      |
| Sodium citrate                   | 97.6              | 0.10      | 97.6                    | 0.09      |
| K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>  | 97.4              | 0.06      | 97.4                    | 0.08      |
| Sodium acetate                   | 97.6              | 0.08      | 97.4                    | 0.21      |
| Glycine                          | 97.0              | 0.15      | 92.3                    | 1.38      |
| NaHCO <sub>3</sub>               | 97.5              | 0.11      | 97.3                    | 0.10      |
| NaOH                             | 97.5              | 0.06      | 97.4                    | 0.06      |

[0099] また、それぞれの安定化剤の5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHと分解物A (上記化学式参照) の関係を図1に示す。この結果から、5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上では分解を顕著に抑制することができることが判明した。

[0100] [医薬組成物の製造]

(実施例1) 10mg錠:酸化マグネシウム配合

薬物Y2. 5g、酸化マグネシウム(安定化剤、富田製薬株式会社) 10g、D-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 48. 5g、部分アルファ-化でんぷん(崩壊剤、商品名PCS(薬添規)、旭化成工業株式会社) 10g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社) 22. 5g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 3gを1L-スーパーミキサーで混合した。その後、精製水適量を添加し、造粒、乾燥後、整粒し、顆粒を得た。この顆粒に、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc. ) 3g、ステアリン酸マグネシウム(滑沢剤) 0. 5gを混合後、打錠機で打錠し、1錠あたり薬物Yを10mg含む錠剤(1錠あたりの総質量400mg)を得た。

[0101] (比較例1) 10mg錠:酸化マグネシウム未配合

薬物Y2. 5g、リン酸水素カルシウム(賦形剤) 10g、D-マンニトール(賦形剤、東

和化成工業株式会社) 48. 5g、部分アルファ化でんぷん(崩壊剤、商品名PCS(薬添規)、旭化成工業株式会社、) 10g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社) 22. 5g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 3gを1Lスーパーミキサーで混合した。その後、精製水適量を添加し、造粒、乾燥後、整粒し、顆粒を得た。この顆粒に、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc. ) 3g、ステアリン酸マグネシウム(滑沢剤) 0. 5gを混合後、打錠機で打錠し、1錠あたり薬物Yを10mg含む錠剤(1錠あたりの総質量400mg)を得た。

[0102] 実施例1および比較例1の錠剤について、安定性試験を行った。試験は、5℃、25℃および40℃相対湿度75%RHで各々3ヶ月間保存後に、HPLCにて、不純物量(%)を求めた。以下の表3にその結果を示す。表3に示されるように、酸化マグネシウム(MgO)を配合した錠剤(実施例1)は、酸化マグネシウム(MgO)を配合していない錠剤(比較例1)と比較して、安定性に優れていた。特に、加湿条件下における安定性の向上に、優れていた。

[0103] [表3]

| 保 存 条 件              | 実 施 例 1 | 比 較 例 1 |
|----------------------|---------|---------|
| 5℃ / 3 Months        | 0       | 0       |
| 25℃ / 3 Months       | 0       | 0.17    |
| 40℃・75%RH / 3 Months | 0       | 1.58    |

各数値：HPLC 不純物量(%)

[0104] さらに、酸化マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび水酸化ナトリウムの分解抑制能について調べた。

[0105] 軽質無水ケイ酸(商品名AEROSIL(登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 8. 0mg、D-マンニトール(東和化成工業株式会社) 52. 5mg、結晶セルロース(商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社) 30. 0mg、ヒドロキシプロピルセルロース(商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 3. 0mg、クロスカルメロースナトリウム(商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc. ) 5. 0mg、フマル酸ステアリルナトリウム(JRS Pharma LP) 1. 5mg、オパドライイエロー5. 0mgを含むプラセボ錠を常法に従って製造した。約30gのプラセボ錠を錠剤粉碎機で粉碎した。これに薬物Yを

約33mg加え、プラセボ錠の粉碎品との混合を繰り返すことにより、1000倍散(0.1%)の粉体を得た。

[0106] 安定化剤(酸化マグネシウム、リン酸水素二ナトリウム、炭酸水素ナトリウムまたは水酸化ナトリウム)をそれぞれ約100mg量り取り、0.1%粉体1900mgと乳鉢で混合し、5%安定化剤含有粉体を調製した。同様に、安定化剤4%、3%、2%及び1%含有粉体を調製した。

[0107] 調製した混合物をガラスバイアルに約200mgずつ入れ(薬物Xを0.2mg含有する)、65°C/75%RH/openの条件下で1週間虐待した。虐待した混合物に抽出液を5mL加え、超音波で処理し、その懸濁液を遠心分離して得られた上清を試料溶液とし、HPLCで分析した。その結果を図6に示す。図6は様々な種類および濃度の安定化剤を添加した場合の分解物Aの生成量を示すグラフである。この結果から、水酸化ナトリウムが最も安定化効果が高く、1%の添加量でも薬物Xの分解を抑制した。また、酸化マグネシウムの安定化効果も水酸化ナトリウムに匹敵し、1%の添加量でも薬物Xの分解を顕著に抑制し、3%以上の添加量でその効果はほぼ一定であった。

[0108] [ゲル化防止]

(実施例2) 1mg錠

薬物Y24gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社)192gを20Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社)1236g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社)720g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)72gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60°C)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.)120g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)36gを20Lタンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量100mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライイエロー(OPADRY03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社)水溶液を用いて、錠剤にコ



ーティングし、1錠あたり総質量105mgのコーティング錠を得た。

[0109] (実施例3) 10mg錠

薬物Y60gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社)192gを20Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社)1200g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社)720g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)72gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.)120g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)36gを20Lタンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライイエロー(OPADRY03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社)水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量411mgのコーティング錠を得た。

[0110] (実施例4) 100mg錠

薬物Y31.4gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社)4gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム(賦形剤、協和化学工業株式会社)40.1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名L-HPC(LH-21)、信越化学工業株式会社)10g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)3gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.)10g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)1.5gを混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。

[0111] (比較例2) 100mg錠

薬物Y31. 4g、無水リン酸水素カルシウム(賦形剤、協和化学工業株式会社) 44. 1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名L-HPC (LH-21)、信越化学工業株式会社) 10g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 3gを1Lスーパーミキサーで混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc. ) 10g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP) 1. 5gを混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。

[0112] (実施例5) 100mg錠:軽質無水ケイ酸8%

薬物Y31. 4gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 8gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム(賦形剤、協和化学工業株式会社) 42. 1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名L-HPC (LH-21)、信越化学工業株式会社) 10gを加え混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 2gを分散させた無水エタノールを適量添加し本発明の薬物を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc. ) 5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP) 1. 5gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。

[0113] (実施例6) 100mg錠:軽質無水ケイ酸6%

薬物Y31. 4gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 6gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム(賦形剤、協和化学工業株式会社) 44. 1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名L-HPC (LH-21)、信越化学工業株式会社) 10gを加え混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 2gを分散させた無水エタノールを適量添加し本発明の薬物を含

有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc. )5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)1.5gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。

[0114] (実施例7) 100mg錠:軽質無水ケイ酸4%

薬物Y31.4gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社)4gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム(賦形剤、協和化学工業株式会社)46.1g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名L-HPC(LH-21)、信越化学工業株式会社)10gを加え混合し、さらにヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)2gを分散させた無水エタノールを適量添加し本発明の薬物を含む有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc. )5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)1.5gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量400mgの錠剤を得た。

[0115] 以上の錠剤を用いて以下の方法により、保存試験および溶出試験を行った。

(保存試験)

錠剤をガラスビンに入れ、蓋は開放したまま、5℃、60℃75%RH、40℃75%(RH)、または30℃65%(RH)で保存した。

(溶出試験)

溶出試験は日本薬局方第十四局に従い、パドル法を用いて、以下の条件で行った。試験液:0.1mol/L塩酸溶液900mL。回転数:50rpm。試験液温度37℃

[0116] (試験例1)

実施例2および実施例3の錠剤を用いて保存試験(保存期間3ヶ月)を実施した。すべての実施例について、5℃、30℃65%(RH)、40℃75%(RH)いずれの保存条件でも溶出遅延は認められなかった。結果をそれぞれ、図2および図3に示す。

## [0117] (試験例2)

実施例4および比較例2で得られた錠剤を60℃75% (RH) で7日間保存し、その後、溶出試験を行った。その結果を図4に示す。比較例2は、初期品でも錠剤表面にゲル層を生じていることが確認された。さらに保存試験後、著しい溶出遅延を生じることが確認された。一方、実施例4は、保存前後、いずれの錠剤でも、錠剤表面にゲル層は認められなかった。また、保存後の溶出遅延も抑制することが確認された。

## [0118] (試験例3)

実施例5～実施例7で得られた錠剤を60℃75% (RH) で7日間保存し、その後、溶出試験を行った。軽質無水ケイ酸の配合量の影響を確認するため、30分後の溶出率で比較した。その結果を図5に示す。薬物Y100mgに対し、軽質無水ケイ酸の配合が、16mg～32mgでは、比較例2のような溶質遅延は生じないことが確認された。特に、軽質無水ケイ酸32mg配合した実施例5は、保存後もほとんど遅延しなかった。

[0119] 以上の結果から、ゲル化防止剤を4～8%の添加量で添加することにより、薬物Xを含む医薬組成物は優れた溶出特性を示し、効果的にゲル化を防止できることが明らかとなった。次に、より高濃度でゲル化防止剤を添加したときの崩壊特性を調べた。また、安定化剤およびゲル化防止剤を添加したときの崩壊特性を調べた。さらに、ゲル化防止剤として、軽質無水ケイ酸の代わりに無水ケイ酸水加物またはケイ酸カルシウムを用いたときの崩壊特性を調べた。

## [0120] (比較例3) 25mg錠

薬物Y7.85gにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社)22.4g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社)15.0g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)1.5gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、小型スピードミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.)2.5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)0.8gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量200mgの錠

剤を得た。

[0121] (実施例8) 25mg錠:軽質無水ケイ酸12%

薬物Y7.85gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社)6gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社)16.4g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社)15.0g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)1.5gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、小型スピードミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.)2.5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)0.8gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量200mgの錠剤を得た。

[0122] (実施例9) 25mg錠:軽質無水ケイ酸20%

薬物Y7.85gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社)10gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社)12.4g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社)15.0g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)1.5gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、小型スピードミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.)2.5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)0.8gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量200mgの錠剤を得た。

[0123] (実施例10) 25mg錠:軽質無水ケイ酸8%、酸化マグネシウム3%

薬物Y15.7gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社)8gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらに、酸化マグネシウム(安定化剤、富田製薬株式会社)3g、D-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社)33.8g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化

成工業株式会社) 30g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 3gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、小型スピードミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.) 5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP) 1.5gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量200mgの錠剤を得た。

[0124] (実施例11) 25mg錠:軽質無水ケイ酸8%、リン酸水素二ナトリウム5%

薬物Y7.85gと軽質無水ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 4gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらに、リン酸水素二ナトリウム(安定化剤、関東化学株式会社) 2.5g、D-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 15.9g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社) 15g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 1.5gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、小型スピードミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.) 2.5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP) 0.8gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量200mgの錠剤を得た。

[0125] (実施例12) 25mg錠:無水ケイ酸水加物8%

薬物Y7.85gと無水ケイ酸水加物(ゲル化防止剤、商品名サイリシア、富士シリシア化学株式会社) 4gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 18.4g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社) 15.0g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 1.5gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、小型スピードミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMCInternational Inc.) 2.5g



、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)0.8gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量200mgの錠剤を得た。

[0126] (実施例13) 25mg錠:ケイ酸カルシウム8%

薬物Y7.85gとケイ酸カルシウム(ゲル化防止剤、商品名フローライト(登録商標)、株式会社トクヤマ)4gを1Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社)18.4g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビセルPH 101、旭化成工業株式会社)15.0g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社)1.5gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し薬物Yを含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60℃)で乾燥後、小型スピードミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.)2.5g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP)0.8gを混合後、打錠機で製錠し1錠あたり総質量200mgの錠剤を得た。

[0127] 以上の錠剤を用いて、日本薬局方第十四局に記載の方法により崩壊試験を行った。崩壊時間を表4にまとめた。

[0128] [表4]

| 試料    | 崩壊時間       |
|-------|------------|
| 比較例3  | 15分以上      |
| 実施例8  | 1.2 - 1.4分 |
| 実施例9  | 0.9 - 1.1分 |
| 実施例10 | 3.9 - 4.1分 |
| 実施例11 | 2.9 - 3.1分 |
| 実施例12 | 7.6 - 8.2分 |
| 実施例13 | 2.3 - 2.5分 |

[0129] 実施例8～13のすべてにおいて、比較例3と比べて崩壊時間が短くなっており、実施例8～13の錠剤の崩壊特性が優れていることが明らかとなった。以上のように、本発明の医薬組成物は、ゲル化防止に優れていることが確認された。

[0130] (処方例)

上記「薬物(薬効成分)の製造」で合成した4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(薬物X)の



メタンスルホン酸塩の結晶(C)を含有する、製剤処方例を示す。表5は10mg錠(コーティング錠)の処方を示し、表6は100mg錠(コーティング錠)の処方を示す。

[0131] [表5]

| 使用原料           | 目的      | 含有量 (mg) |
|----------------|---------|----------|
| 化合物            | 主薬      | 12.3     |
| 酸化マグネシウム       | 安定化剤    | 10       |
| 無水リン酸水素カルシウム   | 賦形剤     | 150.7    |
| D-マンニトール       | 賦形剤     | 153      |
| 部分アルファ化デンプン    | 崩壊剤     | 20       |
| 結晶セルロース        | 賦形剤     | 16       |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 結合剤     | 12       |
| 小計             |         | 374      |
| クロスカルメロースナトリウム | 崩壊剤     | 20       |
| フマル酸ステアリルナトリウム | 滑沢剤     | 6        |
| 小計             |         | 400      |
| オパドライイエロー      | コーティング剤 | 11       |
| 合計             |         | 411      |

[0132] [表6]

| 使用原料           | 目的      | 含有量 (mg) |
|----------------|---------|----------|
| 化合物            | 主薬      | 122.5    |
| 酸化マグネシウム       | 安定化剤    | 10       |
| 無水リン酸水素カルシウム   | 賦形剤     | 37.5     |
| 部分アルファ化デンプン    | 崩壊剤     | 20       |
| クロスカルメロースナトリウム | 崩壊剤     | 20       |
| 精製水            | 溶媒      | 適量       |
| 小計             |         | 210      |
| 無水リン酸水素カルシウム   | 崩壊剤     | 136      |
| クロスカルメロースナトリウム | 滑沢剤     | 8        |
| 結晶セルロース        | 賦形剤     | 16       |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 崩壊剤     | 4        |
| 精製水            | 溶媒      | 適量       |
| 小計             |         | 374      |
| クロスカルメロースナトリウム | 崩壊剤     | 20       |
| フマル酸ステアリルナトリウム | 滑沢剤     | 6        |
| 小計             |         | 400      |
| オパドライイエロー      | コーティング剤 | 11       |
| 合計             |         | 411      |

- [0133] 表5及び6において、「化合物」とは、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(薬物X)のメタンスルホン酸塩の結晶(C)を表し、「オパドライイエロー」とは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、タルク、マクロゴール6000(分子量8000)、酸化チタン、黄色三二酸化鉄をそれぞれ56.0%、28.0%、10.0%、4.0%および2.0%配合(W/W%)したプレミックス原料を表す。
- [0134] 10mgは以下の製法により製造した。主薬、酸化マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、D-マンニトール、部分アルファ化デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースを混合後、適量の精製水を入れて造粒した。この造粒物を乾燥後、整粒した。得られた顆粒にクロスカルメロースナトリウムとフマル酸ステアリルナトリウムを入れて混合後、打錠した。得られた錠剤にオパドライイエローによる流動層フィルムコートを施した。
- [0135] 100mg錠は以下の製法により製造した。主薬、酸化マグネシウム、無水リン酸水素カルシウム、部分アルファ化デンプン、クロスカルメロースナトリウムを混合後、適量の精製水を入れて造粒した。この造粒物を乾燥後、整粒した。得られた顆粒に無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースを混合後、適量の精製水を入れて造粒した。この造粒物を乾燥後、整粒した。得られた顆粒にクロスカルメロースナトリウムとフマル酸ステアリルナトリウムを入れて混合後、打錠した。得られた錠剤にオパドライイエローによる流動層フィルムコートを施した。

#### 産業上の利用可能性

- [0136] 本発明の医薬組成物は安定性が高いため、臨床上有用である。

## 請求の範囲

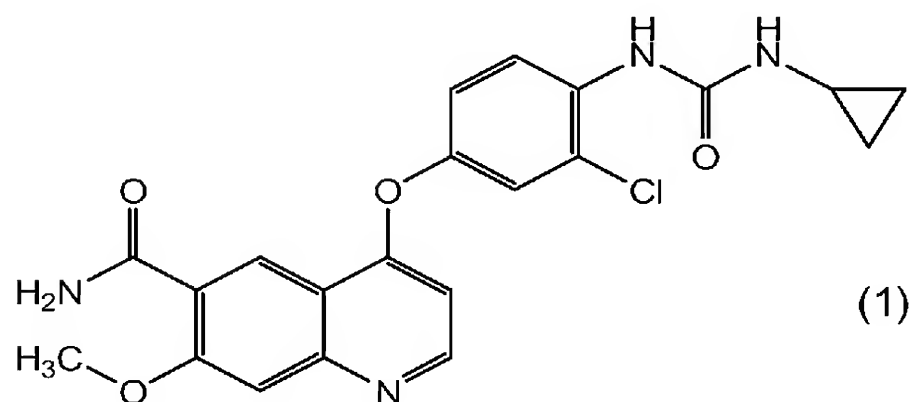
- [1] 下記式(1)で表される4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの溶媒和物からなる薬効成分と、

(i) 5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物、および／または

(ii) ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物

とを含有する医薬組成物。

[化1]



- [2] (i) 5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物は、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸水素二カリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび水酸化ナトリウムからなる群より選ばれる少なくとも1つである、請求項1記載の医薬組成物。
- [3] (ii) ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、軽質無水ケイ酸、無水ケイ酸水加物、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、合成ケイ酸アルミニウムおよび含水二酸化ケイ素からなる群より選ばれる少なくとも1つである請求項1または2記載の医薬組成物。
- [4] 薬効成分が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの塩酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはエタンスルホン酸塩またはそれらの溶媒和物の結晶である請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [5] 薬効成分が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩またはその溶媒

和物の結晶である請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [6] 薬効成分が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶である請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [7] 薬効成分が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の水和物の結晶である請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [8] 薬効成分が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶である請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [9] 薬効成分が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶である請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [10] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶が、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  および  $18.37^\circ$  に回折ピークを有する結晶(A)である請求項6記載の医薬組成物。
- [11] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶が、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $5.72^\circ$  および  $13.84^\circ$  に回折ピークを有する結晶(B)である請求項6記載の医薬組成物。
- [12] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶が、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  および  $17.59^\circ$  に回折ピークを有する結晶(C)である請求項6記載の医薬組成物。
- [13] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の水和物の結晶が、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $8.02^\circ$  および  $18.14^\circ$  に回折ピークを有す

る結晶(F)である請求項7記載の医薬組成物。

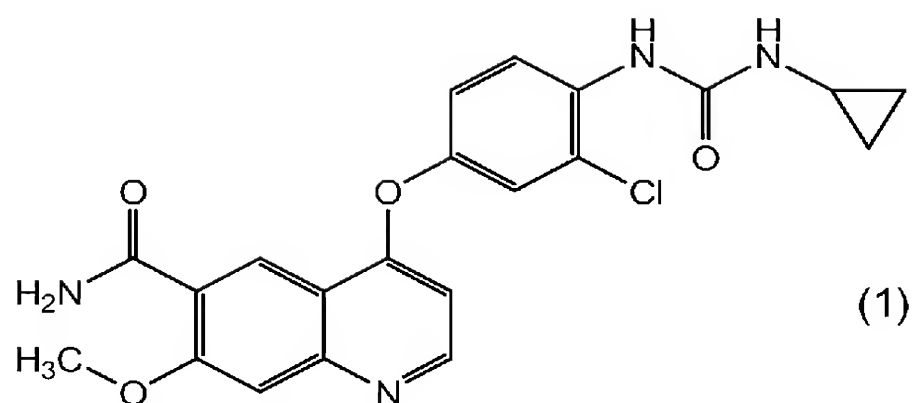
- [14] 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶は、粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.36^\circ$  および  $12.40^\circ$  に回折ピークを有する結晶(I)である請求項9記載の医薬組成物。
- [15] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  および  $18.37^\circ$  に回折ピークを有する結晶(A)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、溶媒およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得られたものである、請求項10記載の医薬組成物。
- [16] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  および  $18.37^\circ$  に回折ピークを有する結晶(A)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得られたものである、請求項10記載の医薬組成物。
- [17] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $5.72^\circ$  および  $13.84^\circ$  に回折ピークを有する結晶(B)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の酢酸和物の結晶(I)を乾燥させて、酢酸を除去する製造方法により得られたものである、請求項11記載の医薬組成物。
- [18] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  および  $17.59^\circ$  に回折ピークを有する結晶(C)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩のジメチルスルホキシド和物の結晶を加熱する製造方法により得られたものである、請求項12記載の医薬組成物。
- [19] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  および  $17.59^\circ$  に回折ピークを有する結晶(C)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の

酢酸和物の結晶(I)および溶媒を混合する製造方法により得られたものである、請求項12記載の医薬組成物。

- [20] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  および  $17.59^\circ$  に回折ピークを有する結晶(C)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得られたものである、請求項12記載の医薬組成物。
- [21] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  および  $17.59^\circ$  に回折ピークを有する結晶(C)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩の結晶(B)を加湿する製造方法により得られたものである、請求項12記載の医薬組成物。
- [22] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $8.02^\circ$  および  $18.14^\circ$  に回折ピークを有する結晶(F)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得られたものである、請求項13記載の医薬組成物。
- [23] 粉末X線回折において、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.36^\circ$  および  $12.40^\circ$  に回折ピークを有する結晶(I)が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、酢酸およびメタンスルホン酸を混合し、溶解させる製造方法により得られたものである、請求項14記載の医薬組成物。
- [24] 下記式(1)で表される4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの溶媒和物からなる薬効成分を含有する医薬組成物の安定性向上方法であって、5% (W/W) 水溶液または懸濁液のpHが8以上となる化合物を添加する方法。

[化2]

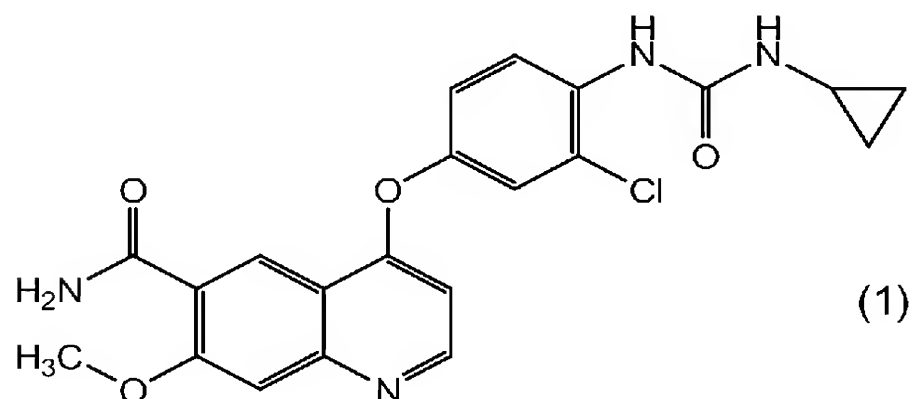




(1)

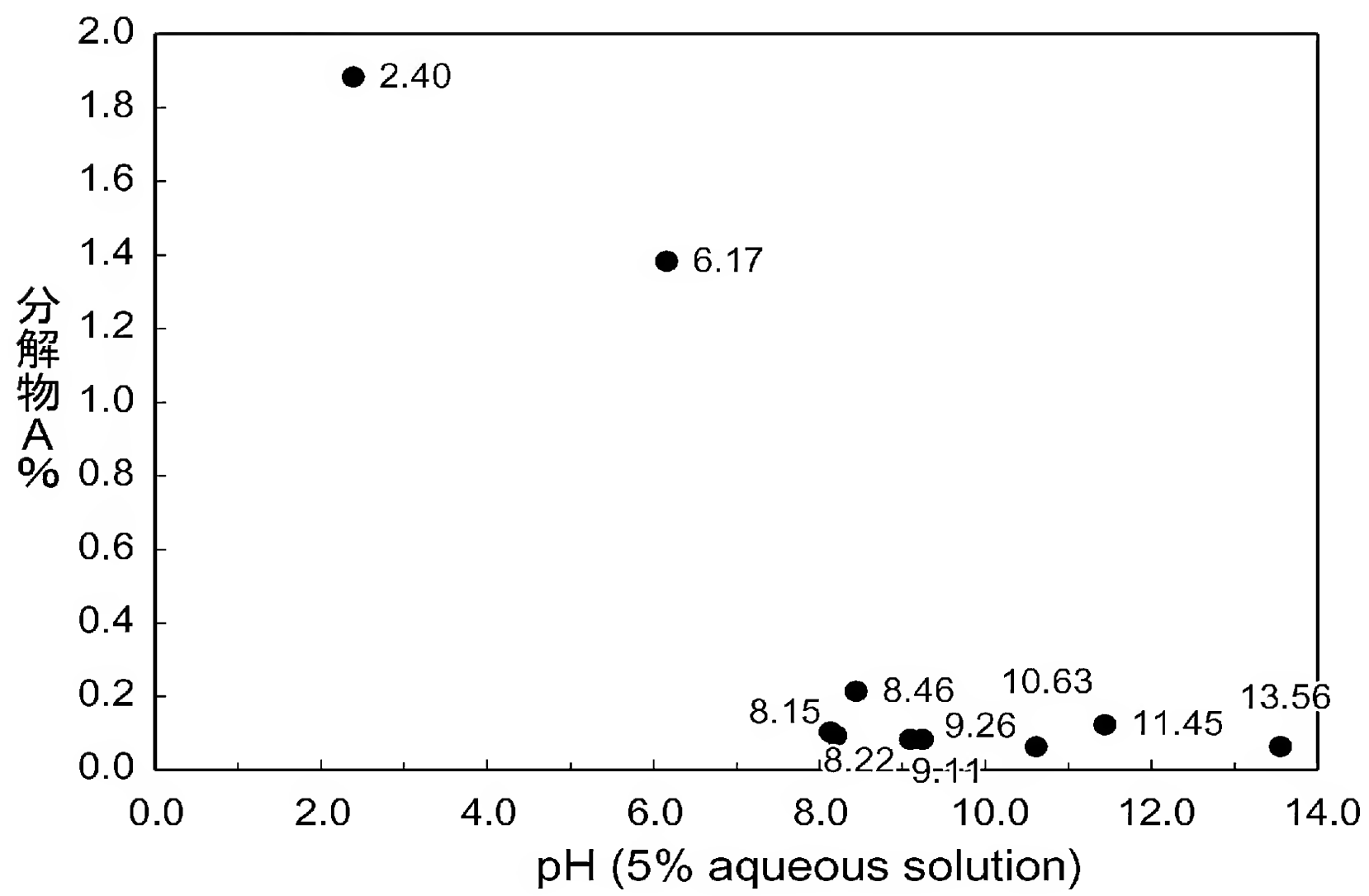
- [25] 下記式(1)で表される4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドもしくはその塩またはそれらの溶媒和物からなる薬効成分を含有する医薬組成物のゲル化防止方法であって、ケイ酸もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を添加する方法。

[化3]



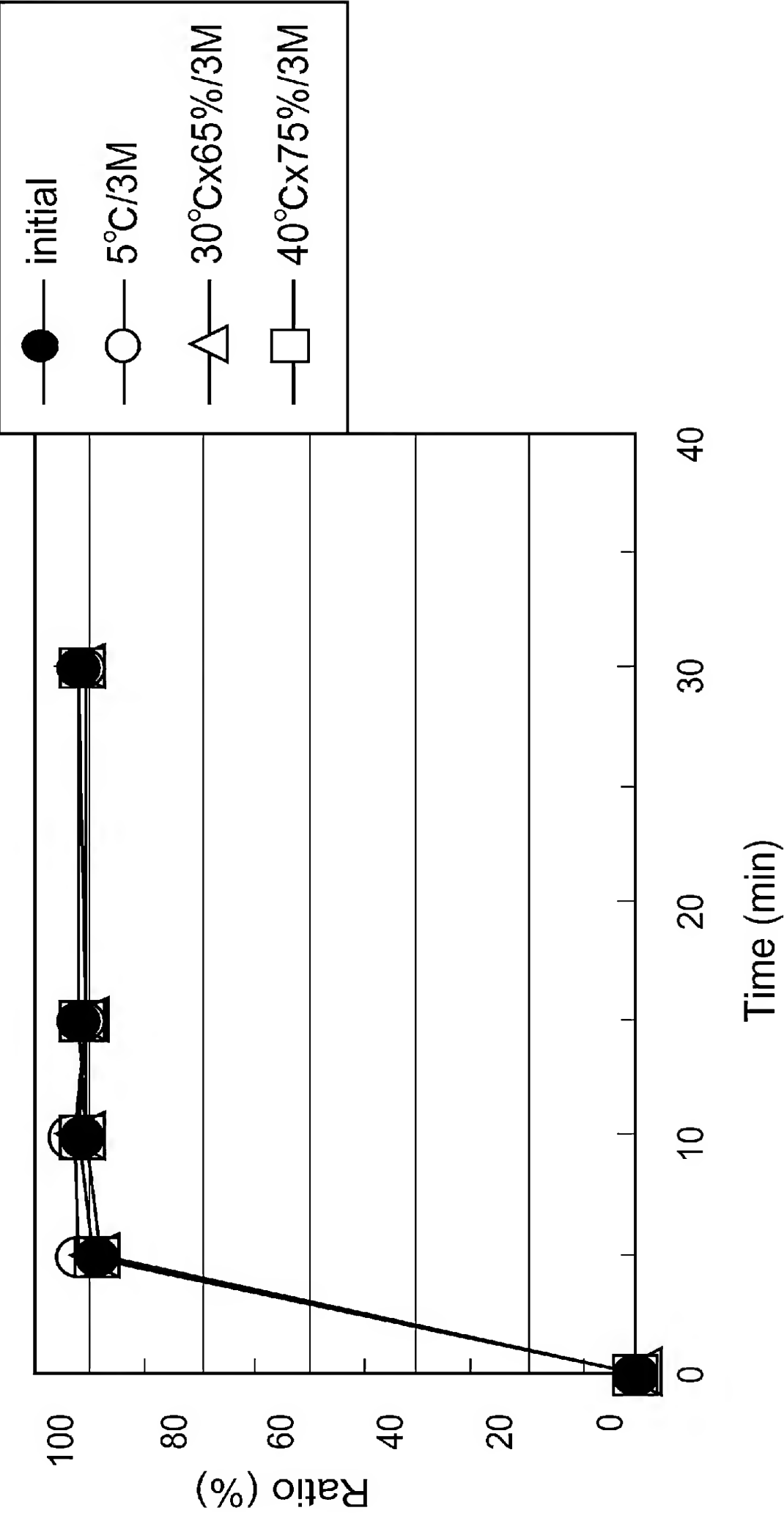
(1)

[図1]



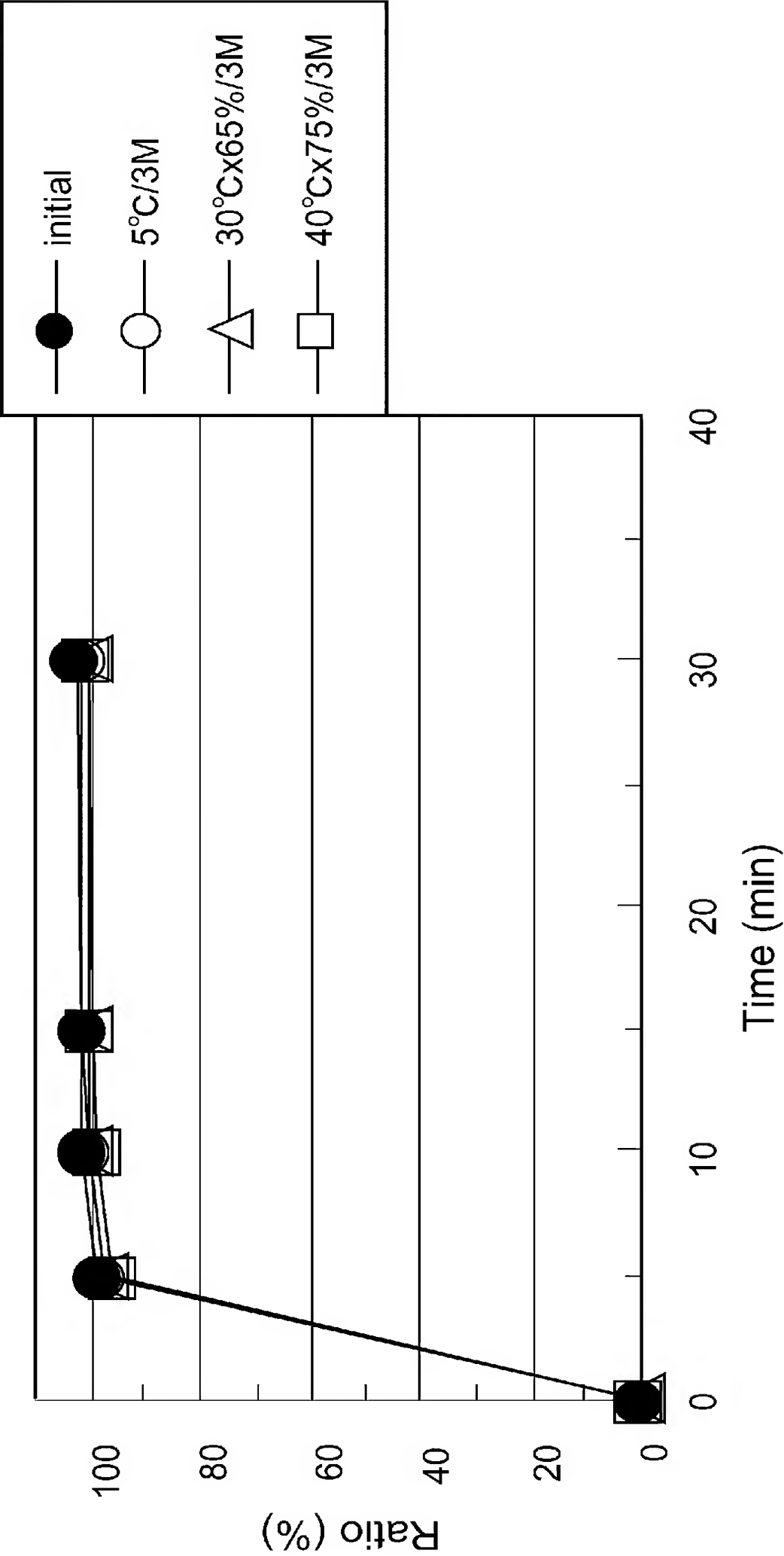
[図2]

実施例2の溶出試験結果

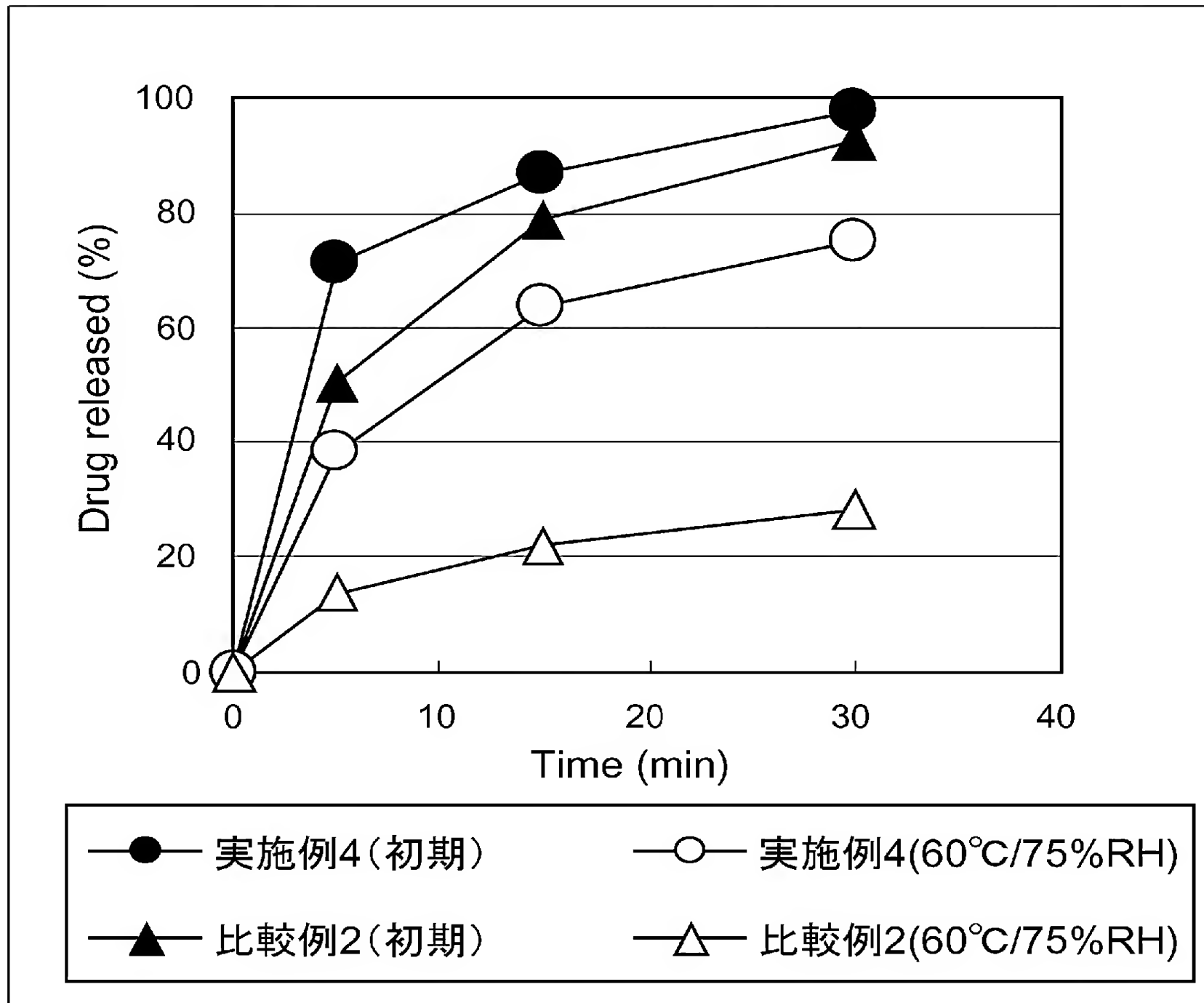


[図3]

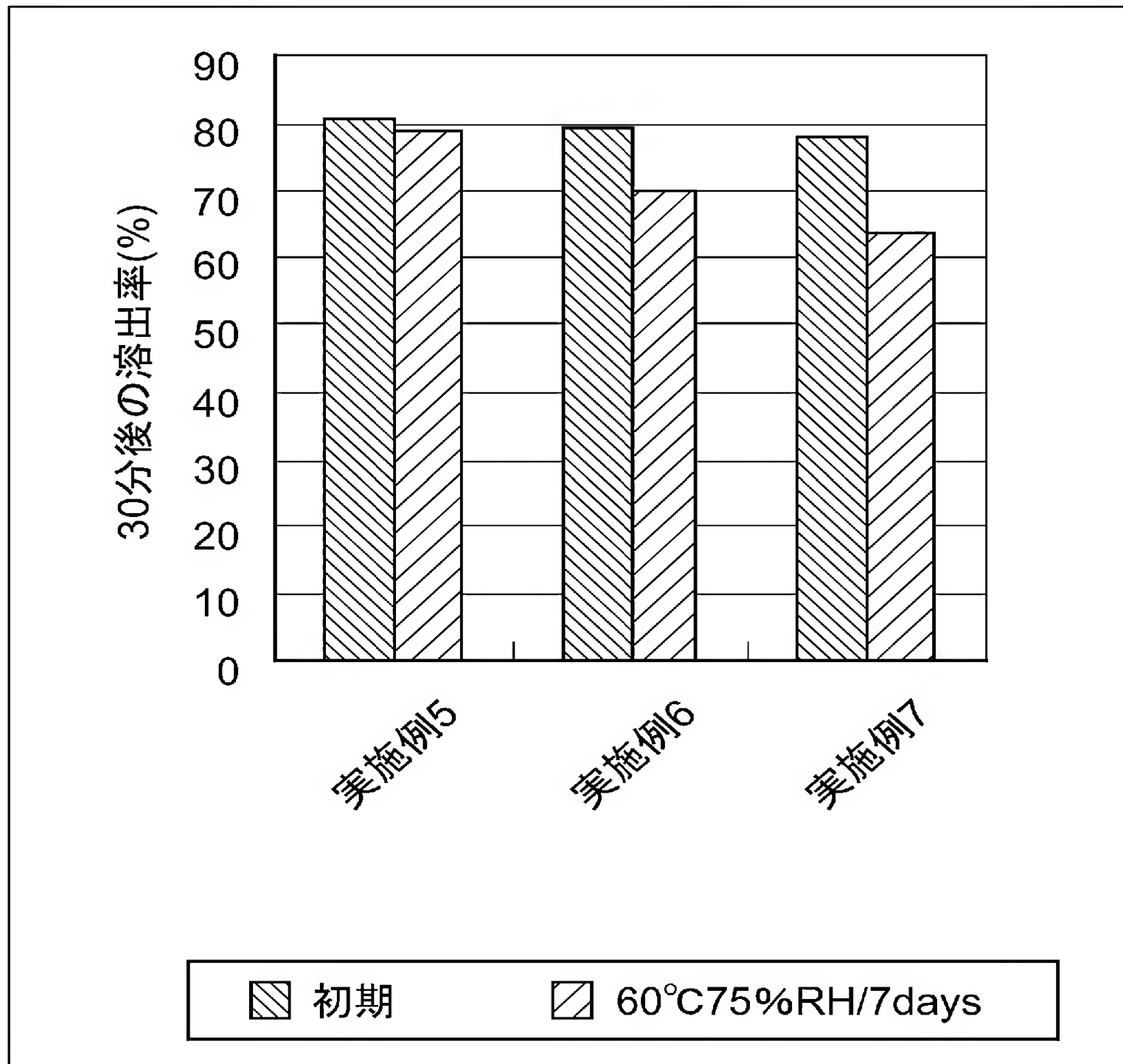
実施例3の溶出試験結果



[図4]

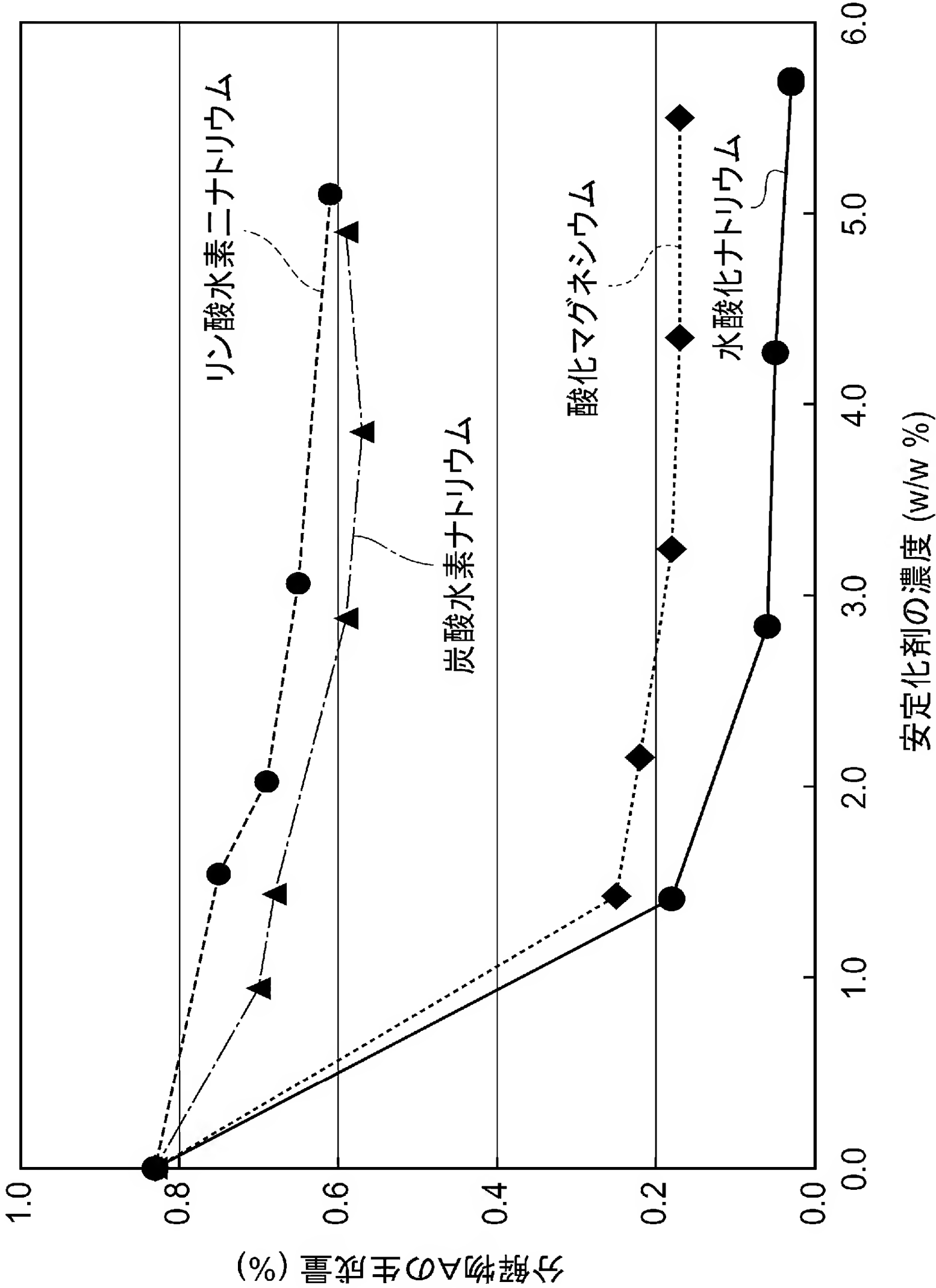


[図5]





[図6]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016941

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/47** (2006.01), **A61K47/04** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D215/48** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**A61K31/47** (2006.01), **A61K47/04** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D215/48** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2005 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2005 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2005 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y         | WO 2002/032872 A1 (Eisai Co., Ltd.),<br>25 April, 2002 (25.04.02),<br>Claim 1; page 74, line 33 to page 75, line 2;<br>example 368<br>& EP 1415987 A1 & US 2004/53908 A1 | 1-25                  |
| Y         | JP 11-501343 A (Buckman Laboratories<br>International, Inc.),<br>02 February, 1999 (02.02.99),<br>Claims 1, 17<br>& WO 96/26997 A1 & EP 822971 A1                        | 1-23, 25              |
| Y         | JP 63-28427 A (Eisai Co., Ltd.),<br>06 February, 1988 (06.02.88),<br>Claim 1; page 2, upper left column, lines 1 to<br>16<br>(Family: none)                              | 1-23, 25              |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 November, 2005 (01.11.05)

Date of mailing of the international search report

15 November, 2005 (15.11.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/016941

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y         | WO 00/71097 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>30 November, 2000 (30.11.00),<br>Claim 1; page 6, line 29 to page 7, line 13<br>& JP 2001-31567 A & AU 4778500 A | 1-24                  |
| Y         | JP 2004-155773 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>03 June, 2004 (03.06.04),<br>Claims 1 to 26<br>& WO 2004/35052 A1  | 1-24                  |
| Y         | JP 2003-26576 A (Eisai Co., Ltd.),<br>29 January, 2003 (29.01.03),<br>Par. No. [0021]<br>(Family: none)  | 1-25                  |
| Y         | JP 2002-3365 A (Eisai Co., Ltd.),<br>09 January, 2002 (09.01.02),<br>Par. No. [0018]<br>(Family: none)   | 1-25                  |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> **A61K31/47** (2006.01), **A61K47/04** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01),  
**A61P43/00** (2006.01), *C07D215/48* (2006.01)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> **A61K31/47** (2006.01), **A61K47/04** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01),  
**A61P43/00** (2006.01), *C07D215/48* (2006.01)

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2005年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2005年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2005年 |

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CPlus (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y               | WO 2002/032872 A1 (エーザイ株式会社)<br>2002.04.25, 請求項1、第74頁第33行~第75頁第2行、実施<br>例368 & EP 1415987 A1 & US 2004/53908 A1 | 1-25             |
| Y               | JP 11-501343 A (バックマン・ラボラトリーズ・インターナショナル・<br>インコーポレイテッド)<br>1999.02.02, 請求項1、17 & WO 96/26997 A1 & EP 822971 A1  | 1-23, 25         |
| Y               | JP 63-28427 A (エーザイ株式会社)  | 1-23, 25         |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

01.11.2005

## 国際調査報告の発送日

15.11.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3229

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                  |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|                       | 1988.02.06, 請求項1、第2頁左上欄第1～16行 (ファミリーなし)   |                  |
| Y                     | WO 00/71097 A1 (武田薬品工業株式会社)<br>2000.11.30, 請求項1、第6頁第29行～第7頁第13行 & JP<br>2001-31567 A & AU 4778500 A | 1-24             |
| Y                     | JP 2004-155773 A (武田薬品工業株式会社)<br>2004.06.03, 請求項1-26 & WO 2004/35052 A1                             | 1-24             |
| Y                     | JP 2003-26576 A (エーザイ株式会社)<br>2003.01.29, 【0021】 (ファミリーなし)  | 1-25             |
| Y                     | JP 2002-3365 A (エーザイ株式会社)<br>2002.01.09, 【0018】 (ファミリーなし)   | 1-25             |